

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	Nguyen Tuan Phong
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
論文題目			
<p>Development of a Two-Photon Responsive Chromophore, 2-(<i>p</i>-Aminophenyl)-5,6-dimethoxy-1-(hydroxyinden-3-yl)methyl Derivative, as Photoremovable Protecting Group (2 光子応答性に優れた 2-(<i>p</i>-Aminophenyl)-5,6-dimethoxy-1-(hydroxyinden-3-yl)methyl 発色団の開発に関する 研究)</p>			
論文審査担当者			
	主 査	教 授	安倍 学
	審査委員	教 授	灰野 岳晴
	審査委員	教 授	吉田 拓人
〔論文審査の要旨〕			
<p>光応答性保護基(PPG)は、有機合成の効率向上と細胞内の生命現象を解明するために広く用いられている。例えば、グルタミン酸などの神経伝達物質を PPG で一時的に不活性化(ケーシング)したケージド化合物に光を照射して生物活性物質を放出させ、生体反応を観察することで、ヒトの記憶や学習における分子機能メカニズムを解明する研究が行われている。しかしながら、これまでの研究は、細胞毒性が高い紫外線などの高エネルギーの光が用いられているところが多く、生体透過性が高く細胞に低侵襲な近赤外光を用いることができれば良いが、近赤外光エネルギーは共有結合を解離するエネルギーを有していない。そこで、材料科学分野で多く用いられている 2 光子励起現象を、生体透過性を有する 650-1050 nm の光で達成することができれば、細胞毒性が低い生理学実験が可能になる。また、2 光子励起はレンズの焦点部分でのみで観測され、3 次元空間制御して分子を選択的に活性化することができるため、生理活性化合物を時空間的に放出することが可能である。以上のような優れた利点から、2 光子励起の応用範囲は光線力学的治療などへの生物学的実験など多くの分野への応用が期待される。このような応用範囲の広さから、近年、2 光子励起可能な発色団の設計と合成が重要なテーマとなっており、高い 2 光子吸収を有する光アンテナ部位の開発研究は重要である。</p> <p>Nguyen Tuan Phong 氏は、本博士論文研究において、可視光から近赤外光を用いて官能基を効率的に放出するための、新規な 2 光子応答性光解離性保護基の開発を目指した。設計指針としては、2 光子吸収をもつためには、π 共役電子が伸びた分子構造が必要であ</p>			

るが、生体内反応に用いるため、水溶性も必要である。そこで、小さな π 電子系にも関わらず、比較的大きな2光子吸収能を有するスチルベン骨格に着目した。また、電子励起状態での分子の異性化反応を避けるため、スチルベン骨格の2重結合部位に環化構造を導入したインデン骨格を採用した。電子供与能を高めるため、スチルベン骨格のベンゼン環状に、電子供与基のメトキシ基を2個導入した光アンテナ部位を設計し、新たな2光子応答性光解離性保護基である2-(*p*-アミノフェニル)-5,6-ジメトキシ-1-ヒドロキシインデン-3-イルメチルの構造の合成に、Nguyen Tuan Phong氏は成功した。その新規な光アンテナ部位は、約700 nmで約40-50 GMの2光子断面積を示し、近赤外領域の約700 nmで約30 GMのアンケーシング効率を示しており、また、光解離過程の量子収率は0.7を超える値を示した。具体的には、可視から近赤外の2光子に応答するケージド安息香酸を合成し、それぞれ高い化学収率(92%および94%)と安息香酸放出の量子収率(0.73および0.74)を示した。

Nguyen Tuan Phong氏は、さらに、新規に合成したケージド安息香酸の光照射によって生じる反応中間体の直接観測に挑戦した。その結果、安息香酸アニオンが発生して生じるカルボカチオンが重要な中間体であることを発見し、その反応ダイナミクスを過渡吸収分光法で明らかにして、妥当な光反応機構を提唱した。今回合成されたケージド安息香酸の2光子アンケーシング効率は、36 GMおよび30 GMと高く、将来の生物学的実験への応用を示唆している。Nguyen Tuan Phong氏は、上記したように、新たな2P応答性発色団を設計合成し、化学的手法を用いて、光アンケーシング機構の理解を深めることに成功した。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士(理学)の学位を授与される資格があるものと認める。

公表論文

Development of a Two-Photon-Responsive Chromophore, 2-(*p*-Aminophenyl)-5,6-dimethoxy-1-(hydroxyinden-3-yl)methyl Derivative, as a Photoremovable Protecting Group

Tuan Phong Nguyen, Hai Dang Nguyen, and Manabu Abe

The Journal of Organic Chemistry, 2024, 89 (7), 4691-4701;

<https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02943>